
**ELEVADA PREVALENÇA D'HIPOVITAMINOSI D EN
PACIENTS AMB DIABETIS MELLITUS TIPUS 2: RELACIÓ
AMB LA INGESTA DE VITAMINA D I EL TEMPS D'EXPOSICIÓ
SOLAR**

TREBALL DE RECERCA

Autor: Rocio Puig Piña

Director del treball: Salvador Martí i Ripoll

Convocatòria: setembre 2012

Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona

SALVADOR MARTÍ I RIPOLL, Professor Associat Mèdic Laboral del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Metge Adjunt del Servei Medicina Interna de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**Elevada prevalença d’hipovitaminosi D en pacients amb diabetis mellitus tipus 2: relació amb la ingesta dietètica de vitamina D i el temps d’exposició solar**” ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada **Rocio Puig Piña**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de setembre.

Badalona, a 31 d’agost de dos mil dotze.

ÍNDEX

| | |
|--|----|
| 1. Índex | 1 |
| 2. Taula d'abreviatures | 2 |
| 3. Resum | 3 |
| 4. Introducció | 4 |
| 4.1. Metabolisme de la vitamina D | 4 |
| 4.1.1. Fonts de vitamina D | |
| 4.2. Funcions biològiques de la vitamina D | 5 |
| 4.2.1. Efectes calcèmics de la vitamina D | 5 |
| 4.2.2. Efectes no calcèmics de la vitamina D | 5 |
| 4.3. Dèficit de vitamina D | 5 |
| 4.3.1. Etiologia | 6 |
| 4.3.2. Conseqüències | 6 |
| 4.3.2.1. A nivell del sistema músculo-esquelètic | 6 |
| 4.3.2.2. A nivell extraesquelètic | 6 |
| 4.4. Requeriments de vitamina D | 7 |
| 4.5. Tractament amb vitamina D | 8 |
| 4.6. Vitamina D i diabetis mellitus tipus 2 | 8 |
| 5. Pacients i mètodes | 4 |
| 5.1. Pacients | 10 |
| 5.2. Protocol de seguiment | 10 |
| 5.3. Definició de conceptes | 10 |
| 5.4. Mètode | 11 |
| 5.5. Estadística | 11 |
| 6. Resultats | 12 |
| 7. Discussió | 19 |
| 8. Conclusions | 22 |
| 9. Bibliografia | 23 |

TAULA D'ABREVIATURES

DM2: Diabetis mellitus tipus 2

VitD: vitamina D

IDR: ingestes dietètiques de referència

TES: temps d'exposició solar

25-OH-D3: concentració sèrica de 25-hidroxi-colecalciferol

PTHi: paratirina intacta

TEShi: temps d'exposició solar a l'hivern

PTH: parathormona

DMO: densitat mineral òssia

DBP: *vitamin D-binding protein*

RVD: receptor de la VitD

DM2: diabetis mellitus tipus 2

IOM: *Institut of Medicine*

UL: *Tolerable Upper Intake Level*

HbA1c: hemoglobina glicosilada

ELEVADA PREVALENCIA D'HIPOVITAMINOSI D EN PACIENTS AMB DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 (DM2): RELACIÓ AMB LA INGESTA DE VITAMINA D (VitD) I EL TEMPS D'EXPOSICIÓ SOLAR

RESUM

S'ha observat una major incidència d'hipovitaminosi D en els pacients amb DM2.

Els objectius principals de l'estudi van ser: estimar la prevalença del dèficit de VitD en pacients amb DM2 després de l'hivern; avaluar el compliment de les ingestes dietètiques de referència (IDR) per la VitD en aquests pacients; valorar la influència d'aquest compliment i del temps d'exposició solar (TES) en la concentració sèrica de 25-hidroxi-colecalciferol (25-OH-D3) i paratirina intacta (PTHi).

Es van estudiar 70 pacients, excloent aquells amb patologies que poguessin influir en el metabolisme fosfo-càlcic. Es va estimar el TES a l'hivern (TEShi) i la ingesta de VitD. Entre els mesos de març-abril es van determinar paràmetres del metabolisme fosfo-càlcic i del control glucèmic.

El 95,8% dels pacients presentaven hipovitaminosi D, i un 14,8% una PTHi elevada.

El 52,6% dels pacients menors de 60 anys no van assolir el compliment de les IDR per la VitD, percentatge que va ser del 79% en el grup d'edat entre 60-69 anys i del 100% a partir dels 70 anys.

La 25-OH-D3 es va correlacionar amb la PTHi però no amb la ingesta de VitD. Vam observar en el grup de pacients que realitzava una exposició solar <60 min/dia cap tenia una 25-OH-D3 normal.

La 25-OH-D3 no va influir en el control glucèmic.

Podem concloure que els pacients amb DM2 presenten una elevada prevalença d'hipovitaminosi D i un molt baix compliment de les IDR. Probablement caldria incentivar una major ingesta de VitD i una major exposició solar.

INTRODUCCIÓ

1. METABOLISME DE LA VITAMINA D

La VitD es presenta en dues formes. La vitamina D2 (ergocalciferol) s'obté de la irradiació ultraviolada del l'esterol ergosterol procedent dels llevats i es troba de forma natural en els bolets exposats al sol. La vitamina D3 (colecalficerol) es sintetitza a la pell a partir del precursor del colesterol 7-dehidrocolesterol, i es troba en peixos greixosos com el salmó o el verat ¹⁻⁴.

La VitD procedent de la dieta s'absorbeix acoblada a l'absorció de greix i sals biliars per difusió passiva a l'interior de l'enteròcit i és incorporada als quilomicrons per entrar posteriorment al sistema limfàtic i a la circulació venosa. Al voltant del 40% de la VitD és transportada pels quilomicrons, però una part es transfereix d'aquests a la proteïna d'unió a la VitD (DBP, *vitamin D-binding protein*) per ser exportada als teixits extrahepàtics. La resta de quilomicrons que contenen VitD són capturats pel fetge. El colecalficerol sintetitzat a la pell es transporta fins al fetge unit a la DBP, però una part es diposita al múscul i al teixit adipós abans de ser incorporat al fetge ¹⁻³.

La VitD procedent de la pell o de la dieta és biològicament inert, requerint d'una primera hidroxilació al fetge per la vitamina D-25-hidroxilasa a 25(OH)D. Posteriorment encara requereix d'una altra hidroxilació a nivell renal per la 25(OH)D-1 α -OHasa a la forma biològicament activa de la VitD, la 1,25(OH)₂D, que interactuarà amb el seu receptor nuclear present al budell prim, als ronyons i a molts altres teixits. La VitD pot emmagatzemar-se al teixit adipós pel seu ús posterior o metabolitzar-se a 25-hidroxi-D₃ al fetge. La seva excreció es produeix principalment via biliar amb mínimes quantitats eliminades a través de l'orina ¹⁻³.

1.1. Fonts de vitamina D

La principal font de VitD procedeix de l'exposició de la pell a la radiació solar. Malgrat això, la producció cutània de VitD està influïda per nombrosos factors tals com la pigmentació cutània, l'edat, l'aplicació de protecció solar, la latitud, l'estació de l'any o la hora del dia ^{1,4-8}.

Alguns aliments són font natural de vitamina D2 o D3 ⁹ (Taula 1).

En alguns països com Estats Units o el Canadà s'enriqueixen alguns aliments com la llet i altres làctics, el suc de taronja i els cereals amb VitD. A nivell europeu aquesta pràctica és menys estesa a causa d'una greu intoxicació que es va produir en nens a la dècada dels 50 ¹.

Taula 1. Aliments amb major contingut de vitamina D

| Aliment | Contingut de vitamina D |
|---|---|
| Oli de fetge de bacallà | 330 µg/100g |
| Peixos greixosos: <ul style="list-style-type: none">- sardines en oli- arengada seca- tonyina- salmó fumat | <ul style="list-style-type: none">- 40 µg/100g- 40 µg/100g- 25 µg/100g- 19 µg/100g |
| Aliments enriquits: <ul style="list-style-type: none">- cereals- llet | <ul style="list-style-type: none">- 4,2 µg/100g- 0,75 µg/100ml |

2. FUNCIONS BIOLÒGIQUES DE LA VITAMINA D

2.1. Efectes calcèmics de la vitamina D

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula l'absorció intestinal de calci i fosfat. A nivell ossi interactua amb el seu receptor nuclear a l'osteoclast per estimular la proliferació dels osteoclasts que dissoldran la matriu òssia i mobilitzaran el calci i altres minerals de l'os. Als ronyons estimula la reabsorció de calci ¹.

2.2. Efectes no calcèmics de la vitamina D

El receptor de la VitD es troba present en moltes cèl·lules i teixits. La VitD té un ampli ventall d'accions biològiques que inclouen la inhibició de la proliferació i la inducció de la diferenciació cel·lulars, la inhibició de la producció de renina i l'estimulació de la producció macrofàgica de catelicidines ^{1,6}. S'ha postulat que pot tenir un paper en la prevenció de la malaltia neoplàsica, de la patologia autoimmune i de la patologia cardiovascular, les infeccions i diverses altres condicions ^{6,10,11}.

3. DÈFICIT DE VITAMINA D

La 25-OH-D3 és el millor indicador dels nivells corporals de VitD, ja sigui procedent de l'exposició solar o de la dieta. La seva concentració és màxima als 30 – 60 dies després del pic d'exposició solar als mesos d'estiu ^{1,7,10}.

D'acord amb les darreres publicacions es defineix el dèficit de VitD com una la 25-OH-D3 inferior a 20ng/ml (50 nmol/L) i es considera que la VitD és insuficient quan la 25-OH-D3 està entre 21 – 29 ng/ml (525 – 725 nmol/L). Seguint aquests criteris,

s'estima que del 20 – 100% de la població adulta d'edat mitjana-avançada presenten dèficit de VitD, i que els nens i adults joves tenen un elevat risc d'insuficiència i dèficit de VitD arreu del món ^{1,7}.

Malgrat que Espanya és un país amb moltes hores de sol, molts estudis han objectivat una elevada prevalença de dèficit de VitD a Espanya ^{12,13}.

3.1. Etiologia

Donat que la major font de VitD és l'exposició solar, la principal causa del dèficit de VitD és una inadequada exposició solar. Les cremes solars amb un factor de protecció de 30 o més redueixen la síntesi cutània de VitD en més del 95%. Les persones de pell fosca requereixen de tres a cinc vegades més exposició solar per sintetitzar la mateixa quantitat de VitD que una persona de pell clara ^{1,10}.

Tanmateix s'ha trobat una relació inversa entre la 25-OH-D3 i la obesitat ⁷. No obstant, hi ha moltes altres causes de dèficit de VitD, com els síndrome malabsortius amb malabsorció de vitamines liposolubles, les tècniques malabsortives de cirurgia bariàtrica, la nutrició parenteral perllongada, malalties com la síndrome nefròtica, alguns limfomes, l'hiperparatiroidisme primari, l'hepatopatia i les malalties granulomatoses. Per últim, també hi ha una gran varietat de fàrmacs que poden influir amb el metabolisme de la Vit D, com els anticonvulsivants i els antiretrovirals ^{1,2,10}.

3.2. Conseqüències

3.2.1. A nivell del sistema músculo-esquelètic

El dèficit de VitD provoca una disminució en l'absorció intestinal de calci i fosfat. La disminució del calci corporal és detectada pel receptor sensible al calci situat a la membrana citoplasmàtica de la cèl·lula paratiroidea, amb un conseqüent augment de la parathormona (PTH). L'hiperparatiroidisme secundari resultant incrementa la conversió de la 25(OH)D a 1,25(OH)₂D i aconsegueix mantenir les concentracions plasmàtiques de calci dins el lílindar de la normalitat a expenses d'incrementar l'absorció intestinal de calci i de mobilitzar calci dels ossos, provocant col·lateralment una pèrdua renal de fosfat. L'increment de l'activitat osteoclàstica mitjançada per la PTH provoca una pèrdua de densitat mineral òssia (DMO) que pot portar a osteopènia i osteoporosi. Segons diversos estudis, la PTH augmenta significativament quan la 25-OH-D3 baixa per sota de 30 ng/ml, i les concentracions baixes de 25(OH)D s'associen a un risc incrementat de fractures no vertebrals i fractura de maluc. El dèficit de VitD a més és causa de debilitat muscular, i en l'adult pot incrementar el risc de caigudes i conseqüentment de fractures ^{1,7}.

3.2.2. A nivell extra esquelètic

Actualment estan sorgint noves evidències científiques que associen el dèficit de VitD a altres entitats patològiques diferents dels problemes músculo-

esquelètics tals com diversos tumors, trastorns immunològics, la síndrome metabòlica, la malaltia cardiovascular i processos infecciosos ¹⁴.

Malalties infeccioses:

Alguns estudis han proposat un paper potencial de la VitD com a intermediària en la síntesi de pèptids antimicrobians pels monòcits i macròfags. S'ha vist que en algunes infeccions s'estimula l'expressió de 25(OH)D-1 α -OHasa i dels gens del receptor de la VitD (RVD) a la cèl·lula infectada ⁷.

Patologia cardiovascular:

Alguns treballs han trobat un increment de patologia coronària, insuficiència cardíaca i arteriopatia perifèrica quan la 25-OH-D3 està per sota de 30 ng/ml ¹⁵.

Síndrome metabòlica:

Diversos autors han trobat una relació inversa entre la 25-OH-D3 i els components de la síndrome metabòlica: hipertensió, obesitat, resistència a la insulina i intolerància a la glucosa ^{3,7}.

4. REQUERIMENTS DE VITAMINA D

Les darreres recomanacions publicades el 2011 per el IOM (*Institut of Medicine*) difereixen de les que posteriorment ha realitzat la *Endocrine Society* (taula 2) . No obstant, les recomanacions del IOM estan adreçades a població sana i les de la Endocrine Society a pacients amb risc de dèficit de VitD. Els darrers, tot i que estan d'acord en què potser 600 UI/d de VitD serien suficients per mantenir el sistema músculo-esquelètic en adults de 19 a 70 anys i 800 UI/d en adults de més de 70 anys, no estan segurs que també ho siguin per assolir els efectes beneficiosos extra esquelètics que s'han associat a la VitD i consideren que per mantenir una 25-OH-D3 per sobre de 30 ng/ml caldrien unes 1500 – 2000 UI/d de VitD en ambdós grups d'edat ^{1,16}.

Taula 2. Requeriments de vitamina D per adults recomanats segons el IOM i la Endocrine Society

| Edat (anys) | IOM | | Endocrine Society | |
|----------------|-------------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|
| | Requeriments de VitD | UL | Requeriments de VitD | UL |
| 19 – 70 | 600 UI/d (15 µg) | 4000 UI/d (100 µg) | 1500 – 2000 UI/d (37,5 – 50 µg) | 10000 UI/d (250µg) |
| > 70 | 800 UI/d (20 µg) | 4000 UI/d (100 µg) | 1500 – 2000 UI/d (37,5 – 50 µg) | 10000 UI/d (250µg) |

UL (Tolerable Upper Intake Level), nivell superior d'ingesta tolerable

5. TRACTAMENT AMB VITAMINA D

Pels adults amb dèficit de VitD es recomana el tractament amb 50000 UI/setmanals o amb 6000 UI/dia de vitamina D2 o vitamina D3 durant 8 setmanes per a assolir una 25-OH-D3 per sobre de 30 ng/ml, continuant amb un tractament de manteniment posterior de 1500 – 2000 UI/dia. En pacients obesos, amb síndromes malabsortius o que prenguin fàrmacs que poden afectar el metabolisme de la VitD, es recomanen dosis majors (unes 6000 – 10000 UI/dia fins aconseguir una 25-OH-D3 per sobre de 30 ng/ml, i de 3000 – 6000 UI/dia com a teràpia de manteniment). Cal suplementar als pacients amb hiperparatiroidisme i dèficit de VitD monitoritzant la calcèmia ¹.

6. VITAMINA D I DIABETIS MELLITUS TIPUS 2 (DM2)

La DM2 és un trastorn resultant del defecte en la secreció i en la sensibilitat a la insulina. Encara no es coneixen els mecanismes etiopatogènics exactes, però sembla que estan implicats factors relacionats amb l'estil de vida (obesitat, sedentarisme i hàbits tòxics) i components genètics.

Diversos estudis han suggerit que la VitD pot tenir un paper important en l'estímul de la funció de la cèl·lula pancreàtica i de la sensibilitat a la insulina ¹⁷⁻¹⁹. D'acord amb això, alguns treballs han trobat una correlació positiva entre la 25-OH-D3 i la sensibilitat a la insulina en individus sans ²⁰. En alguns assajos clínics, l'estimulació dels illots pancreàtics amb calcitriol va provocar un increment significatiu de les concentracions de calci al citosol de la cèl·lula, essent aquest un dels possibles mecanismes pels quals la VitD és capaç d'estimular la secreció d'insulina ²¹. A més, la VitD podria regular la síntesi i secreció d'insulina ajudant a la conversió de la proinsulina a insulina, mecanisme que es sap que està regulat per les endopeptidases dependents del calci ²². Un altre mecanisme que s'ha suggerit és la modulació directa del creixement i la diferenciació de la cèl·lula β a través de la VitD ³. Tanmateix molts estudis observacionals han trobat associacions entre polimorfismes del RVD i la DM2, alteració de la glucèmia en dejú, intolerància a la glucosa, sensibilitat a la insulina, secreció d'insulina i concentracions de calcitriol. També hi ha polimorfismes del RVD que s'han associat amb l'obesitat, i la VitD per si mateixa pot participar en la diferenciació i el metabolisme de l'adipòcit ³.

Dades recents suggereixen que els pacients amb DM2 i dèficit de VitD tenen més elevats els marcadors d'inflamació sistèmica (proteïna C reactiva i fibrinogen) i una hemoglobina glicosilada (HbA1c) més alta. La VitD podria millorar la sensibilitat a la insulina i la funcionalitat de la cèl·lula β modulant directament la síntesi i els efectes

de citocines inflamàtores ^{23,24}. L'hiperparatiroidisme resultant del dèficit de VitD també s'ha associat a intolerància a la glucosa i a complicacions cardiovasculars ³.

Els objectius principals de l'estudi van ser:

1. Estimar la prevalença del dèficit de VitD en una població de pacients amb DM2 després de l'hivern.
2. Avaluar el compliment de les IDR per la VitD en pacients amb DM2.
3. Valorar la influència del compliment de les IDR per la VitD i del TES en la concentració sèrica de 25-hidroxi-colecalciferol i de PTHi.

Com a objectius secundaris vam voler conèixer si existia una relació entre la 25-OH-D3 i la PTHi i el control glucèmic, així com estudiar la ingesta de vitamina D i estimar el dèficit de VitD en el subgrup de pacients obesos de la nostra mostra.

PACIENTS I MÈTODES

1. PACIENTS

Criteris d'inclusió:

- Es van incloure a l'estudi 70 pacients adults, caucàsics, diagnosticats de DM2 que van acudir de forma consecutiva a les consultes externes d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Germans Trias i Pujol durant 2 mesos.

Criteris d'exclusió:

- Pacients amb insuficiència renal.
- Pacients en tractament amb bifosfonats.
- Pacients amb algun tipus de malaltia òssia.
- Pacients amb alteracions del magnesi o el fosfat.
- Pacients amb algun tipus de trastorn de la digestió i/o l'absorció intestinal.

2. PROTOCOL D'ESTUDI

A cada pacient es van registrar els següents paràmetres clínics: edat, sexe, pes, talla, IMC, temps d'exposició solar durant els mesos d'hivern i ingesta diària de calci i vitamina D.

Es va obtenir una mostra basal de sang perifèrica entre els mesos de març-abril per la determinació de la concentració sèrica de 25-OH-D3, PTHi, calci, magnesi i funció renal, i per la determinació de la HbA1c.

3. DEFINICIÓ DE CONCEPTES

Es va definir el dèficit de VitD com una 25-OH-D3 inferior a 20 ng/ml, i una VitD insuficient com una 25-OH-D3 entre 21-29 ng/ml, considerat normals les 25-OH-D3 a partir de 30 ng/ml, d'acord amb les darreres dades publicades a la literatura.

Com a IDR de referència per la VitD es van prendre les publicades per la *Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética* (FESNAD) al 2010²⁵.

4. MÈTODE

La concentració sèrica de 25-hidroxi-colecalciferol es va determinar mitjançant un immunoassaig competitiu quimioluminescent automatitzat LIAISON® 25 OH Vitamina D TOTAL Assay (Diasorin Inc, Stillwater, MN, USA). Els coeficients de variació intra-assaig són <6.3% i els interassaig < 9.1 %, respectivament. La sensibilitat del mètode és 4 ng/ml.

Per la determinació de PTHi es va utilitzar un equip comercial basat en la tècnica d'immunoquimioluminiscència i un analitzador automàtic Modular E170 (Roche Diagnostics). Els valors de normalitat de la PTHi oscil·len entre 15 i 65 pg/mL. El límit inferior de la detecció de la tècnica és 1,2 pg/ml (sensibilitat funcional).

Els pacients van completar un qüestionari de freqüència de consum d'aliments rics en vitamina D i es va recollir també si prenen suplementes de VitD i a quines dosis. Aquestes dades van ser analitzades posteriorment per una dietista per estimar la ingesta diària total de VitD.

Per estimar l'exposició solar es va passar un qüestionari d'exposició solar on quedava reflectit el temps que els pacients passaven a l'aire lliure des de les 6 am a les 8 pm i el tipus de roba que portaven.

5. ESTADÍSTICA

Les variables qualitatives es representen com a freqüències o percentatges i les variables quantitatives com a mitja \pm desviació estàndard si segueixen una distribució normal o bé com a mediana i quartils si no segueixen una distribució normal. Per comprovar si les variables segueixen una distribució normal es va utilitzar el test de Kolmogorov-Smirnov.

Es van comparar les variables quantitatives entre grups mitjançant el test U de Mann-Whitney.

Per establir associacions entre variables qualitatives es va utilitzar el test de la χ^2 . Per establir associacions entre variables quantitatives es va utilitzar el coeficient de correlació de Spearman.

Es va realitzar una anàlisi de regressió múltiple prenent com a variable dependent la PTHi i com a variables independents l'edat, el TESH i la 25-OH-D3.

Per l'anàlisi estadística es va utilitzar el *software* SPSS 12.0 per Windows (SPSS Inc, Chicago, Estados Unidos). Es va considerar estadísticament significatiu un valor de $p < 0,05$.

RESULTATS

Dels 70 pacients inclosos a l'estudi, 42 (60%) eren homes, amb un rang d'edat entre 37 – 84 anys. La mitja de l'índex de massa corporal era de 30,4 Kg/m² (21,1 – 43,2 Kg/m²).

Les característiques clíniques i bioquímiques de la població estudiada es recullen a la taula 3 (les dades s'expressen com a mitja \pm desviació estàndard o com a percentatge, o bé com a mediana i quartils si les variables no seguien una distribució normal).

Taula 3. Característiques basals dels pacients

| | |
|---|--------------------------|
| Pacients | 70 |
| Sexe (H/D;n%) | 42 (60)/28 (40) |
| Edat (anys) | 65,0 \pm 10,3 |
| IMC (Kg/m²) | 30,4 \pm 4,9 |
| 25-OH-D3 (ng/ml) | 13,22 \pm 7,27 |
| Classificació segons la 25-OH-D3 (%) | |
| Dèficit | 82,9 |
| Insuficient | 12,9 |
| Normal | 4,2 |
| Temps d'exposició solar a l'hivern (min/dia) | 120 (p25–p75: 60–180) |
| PTHi (pg/ml) | 45,27 \pm 22,28 |
| PTH elevada (%) | 14,8 |

El 95,8% dels pacients tenia una 25-OH-D3 per sota del límit inferior de la normalitat. D'aquests, un 86,5% tenien dèficit de VitD i el 13,4% restant una VitD insuficient.

El percentil 50 pel temps d'exposició solar a l'hivern va ser de 120 minuts/día.

El 14,8% dels pacients tenien una PTHi elevada. Dins el grup de pacients amb la PTHi elevada, el 87,5% tenien un dèficit de VitD i el 12,5% restant una VitD insuficient.

COMSUM DE VITAMINA D I COMPLIMENT DE LES IDR

El consum de VitD va ser de $5,08 \pm 2,27$ mcg/d. Com es pot observar a la taula 4, el compliment de les IDR per VitD pel grup de pacients menors de 60 anys va ser del 47,4% i pel grup de pacients entre 60-69 anys va ser del 21,1%. Cap pacient major de 70 anys complia amb els requeriments diaris de VitD.

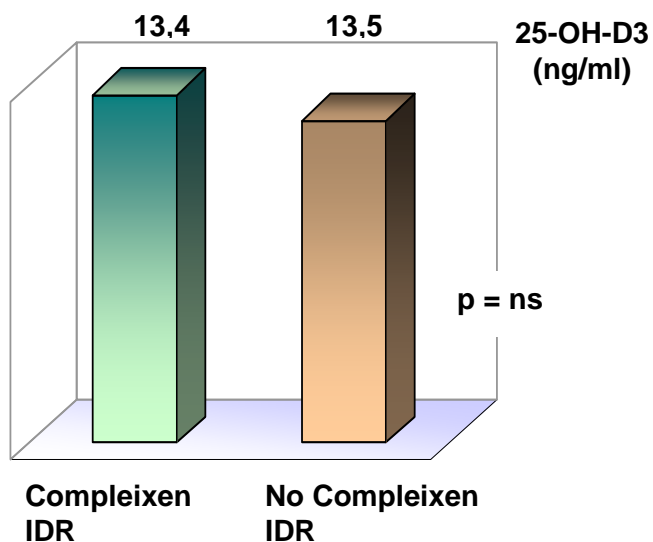
Taula 4. Consum de VitD i compliment de les IDR de VitD segons grups d'edat

| Edat (anys) | Pacients | IDR VitD (mcg/d) | Consum de VitD (mcg/d) | Compliment de les IDR (%) |
|-------------|----------|------------------|------------------------|---------------------------|
| <60 | 19 | 5 | $5,03 \pm 2,21$ | 47.4 |
| 60– 69 | 31 | 7,5 | $5,37 \pm 2,47$ | 21,1 |
| >70 | 20 | 10 | $4,69 \pm 2,06$ | 0 |

COMPLIMENT DE LES IDR PER VITAMINA D I 25-OH-D3

Com s'observa a la figura 1, no vam observar diferències estadísticament significatives en les concentracions de 25-OH-D3 entre els pacients que complien les IDR per Vit-D i els que no.

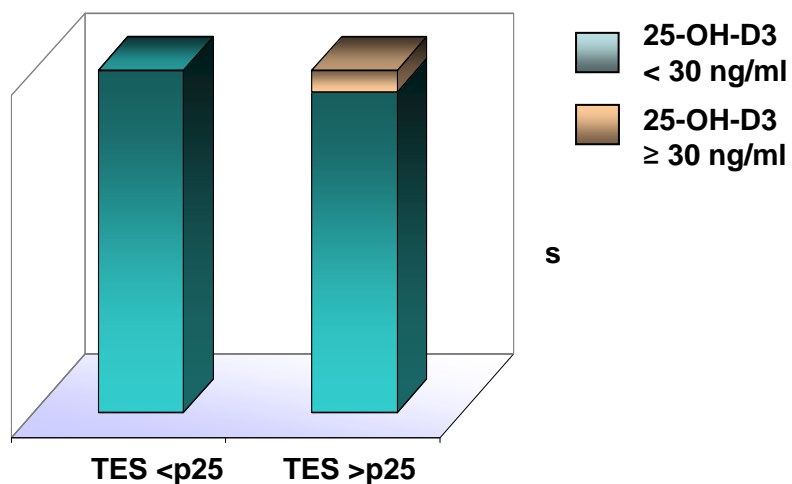
Figura 1. Compliment de les IDR i 25-OH-D3



TEMPS D'EXPOSICIÓ SOLAR A L'HIVERN I 25-OH-D3

En el grup de pacients que realitzava una exposició solar a l'hivern per sota del p25 (60 min/dia) cap tenia una 25-OH-D3 normal (figura 2, taula 5), malgrat que no hi havia diferències estadísticament significatives amb el grup amb major exposició solar.

Figura 2. TESH i 25-OH-D3



Taula 5. TESH i dèficit de VitD

| Classificació 25-OH-D3 | TEShi < p25 (n) | TEShi > p25 (n) | p |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|----|
| Dèficit (< 20 ng/ml) | 19 | 39 | ns |
| Insuficient (21-29 ng/ml) | 4 | 5 | ns |
| Suficient (≥ 30 ng/ml) | 0 | 3 | ns |

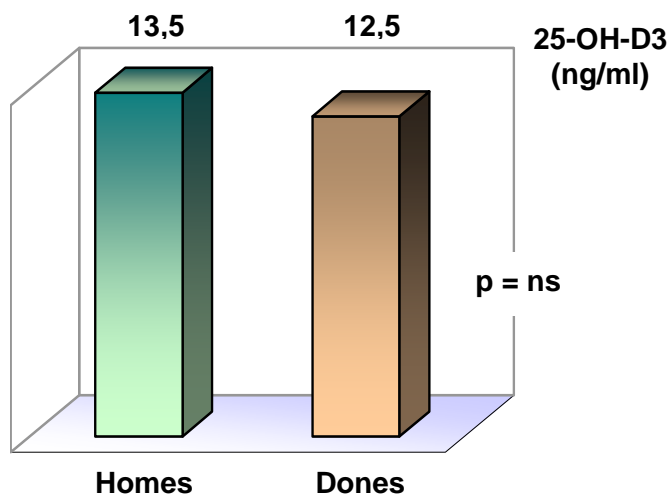
RELACIONS ENTRE LA 25-OH-D3, LA PTHi, LA INGESTA DE VITD, L'EDAT, EL SEXE, L'IMC I EL TEMPS D'EXPOSICIÓ SOLAR A L'HIVERN

La 25-OH-D3 es va correlacionar negativament amb la PTHi ($p = 0,05$; $r = -0,23$), però no amb la ingesta de VitD, l'edat ni el IMC (taula 6). No es van objectivar diferències respecte el sexe en la 25-OH-D3 (figura 3).

Taula 6. Correlacions de la 25-OH-D3

| | r | p |
|------------------------|--------------|-------------|
| PTHi | -0,23 | 0,05 |
| Ingesta de VitD | -0,13 | ns |
| Edat | -0,32 | ns |
| IMC | -1,22 | ns |

Figura 3. Sexe i 25-OH-D3



Com es pot observar a la taula 7, les concentracions de PTHi es van correlacionar negativament amb les de 25-OH-D3 ($p = 0,05$; $r = -0,23$) i positivament amb l'edat ($p = 0,04$; $r = 0,24$). Els pacients amb PTHi augmentada eren significativament més grans ($70,5 \pm 7,9$ anys; $p = 0,04$) i realitzaven un menor TESH i [60 (33 – 120) vs. 120 (60 – 180) minuts/dia; $p = 0,015$]. No es van observar diferències significatives en la 25-OH-D3 (taula 8). Al realitzar una anàlisi de regressió múltiple incloent l'edat, el TESH i la 25-OH-D3 com a factors de confusió, la PTHi es va correlacionar de forma independent amb l'edat ($\beta = 0,26$; $p = 0,02$) i la 25-OH-D3 (β

= -0,24; p = 0,03) (taula 9). No es van objectivar diferències respecte el sexe en la PTHi (figura 4).

Taula 7. Correlacions de la PTHi

| | r | p |
|-----------------|--------------|-------------|
| 25-OH-D3 | -0,23 | 0,05 |
| Edat | 0,24 | 0,04 |
| TEShi | -0,21 | 0,07 |

Taula 8. Anàlisi dels grups segons si la PTHi era normal o elevada

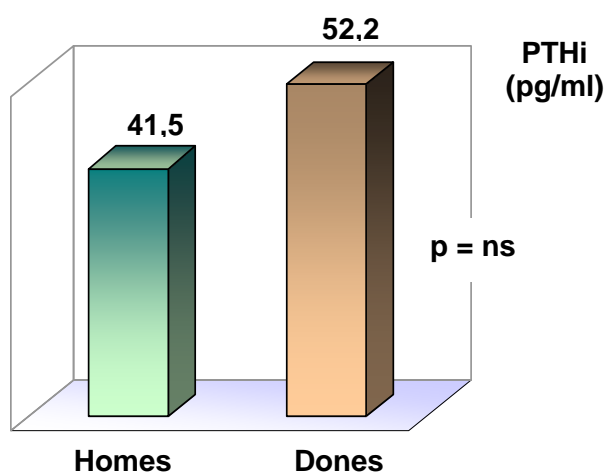
| | PTHi ↑ | PTHi normal | p |
|-------------------------|---------------|--------------------|--------------|
| 25-OH-D3 (ng/ml) | 11,21 ± 6,41 | 13,41 ± 7,25 | ns |
| Edat (anys) | 70,5 ± 7,9 | 63,5 ± 9,8 | 0,04 |
| TEShi (min/d) | 60 (33 – 120) | 120 (60 – 180) | 0,015 |

Taula 9. Anàlisi multivariant de les relacions entre la PTHi, l'edat, el TEShi i la 25-OH-D3

$$r^2 = 0,182$$

| Variable | β | β-DE | p |
|-----------------|---------------|-------------|-------------|
| Edat | 0,26 | 0,23 | 0,02 |
| TEShi | -0,18 | 0,02 | ns |
| 25-OH-D3 | - 0,24 | 0,32 | 0,03 |

Figura 4. Sexe i PTHi



VITAMINA D I OBESITAT

El 51,4% dels pacients de l'estudi eren obesos ($\text{IMC} \geq 30\text{Kg/m}^2$). Aquests realitzaven una ingesta més elevada de VitD ($5,81 \pm 2,24$ mcg/dia; $p = 0,016$), en canvi no presentaven diferències estadísticament significatives respecte el dèficit de VitD al comparar-los amb els no obesos (figures 5 i 6).

Figura 5. Obesitat i Ingesta de Vitamina D

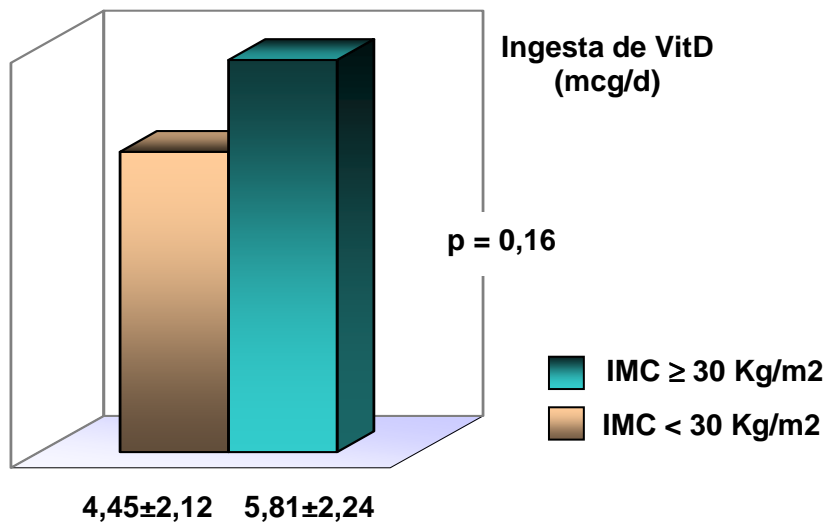
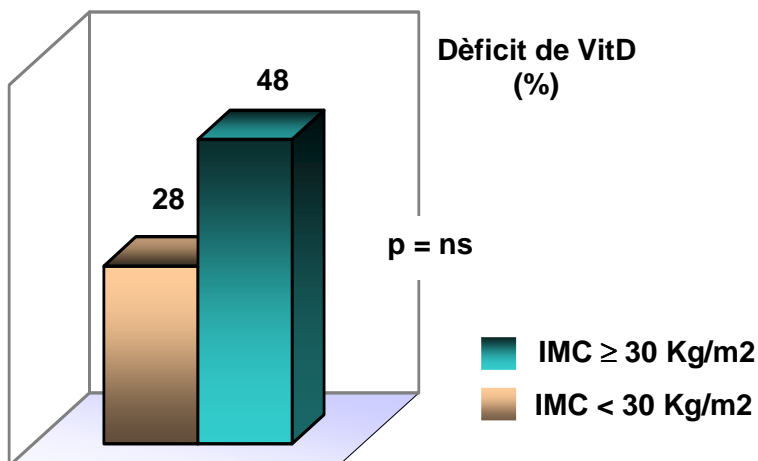


Figura 6. Obesitat i Dèficit de Vitamina D



VITAMINA D, PTHi I CONTROL GLICÈMIC

Al comparar els pacients que tenien una PTHi elevada amb aquells que tenien una PTHi normal, no es van objectivar diferències pel que fa al control glicèmic, prenent com a variable de referència la HbA1c (taula 10).

La 25-OH-D3 tampoc es va correlacionar amb la HbA1c (taula 11).

Taula 10. Control glicèmic i PTHi

| | PTHi ↑ | PTHi normal | p |
|-----------|-------------|-------------|----|
| HbA1c (%) | 6,65 ± 0,68 | 7,08 ± 0,93 | ns |

Taula 11. Control glicèmic i 25-OH-D3

| | r | p |
|-----------|-------|----|
| HbA1c (%) | -0,02 | ns |

DISCUSSIÓ

Dèficit de VitD

Les concentracions mitjanes de VitD al nostre estudi van ser de $13,22 \pm 7,27$ ng/ml. Si utilitzem com a punt de tall per la 25-OH-D3 el valor de 30 ng/ml, el 95,8% dels nostres pacients amb DM2 tenien unes concentracions de 25-OH-D3 per sota de la normalitat, i d'aquests el 86,5% presentaven dèficit de VitD, xifres molt superiors a les trobades en altres estudis realitzats en població espanyola no diabètica ^{4,15, 27,28}.

Compliment de les IDR i TES

La principal font de Vit D és l'exposició solar. L'increment de l'ús de protectors solars afegit a una disminució del consum d'aliments enriquits amb VitD augmenta el risc de dèficit de VitD. A més, amb l'edat disminueix la capacitat de la pell de produir VitD, la qual cosa incrementa encara més el risc en els grups poblacionals de major edat ¹. Malgrat que en l'actualitat existeixen campanyes a favor de la reducció de l'exposició solar pel risc augmentat de melanoma, hi ha estudis que han trobat més efectes beneficiosos que adversos d'un increment moderat de l'exposició solar ⁵. En el nostre estudi, en el grup de pacients que realitzava una exposició solar inferior a 60 minuts al dia cap tenia una 25-OH-D3 normal, malgrat que, a diferència de l'observat en altres estudis ²⁷, no vam trobar diferències estadísticament significatives pel que fa a la 25-OH-D3.

D'altra banda, per prevenir el dèficit de VitD quan la producció cutània està més limitada, com seria el cas de l'època hivernal, adquiriria una major rellevància la VitD provinent de la dieta ⁸. En el nostre grup de pacients el consum de VitD va ser de $5,08 \pm 2,27$ micg/d. En el nostre estudi però, la 25-OH-D3 no s'ha correlacionat amb la ingesta de VitD, i tampoc hem trobat diferències estadísticament significatives en les concentracions de 25-OH-D3 entre els pacients que complien les IDR per VitD i els que no, molt probablement perquè la ingesta de VitD va ser molt baixa, igual que el percentatge de compliment de les IDR.

VitD, PTHi i Edat

Hi ha una correlació negativa ben definida entre la 25-OH-D3 i la PTHi. A més, la PTHi sembla ser més elevada a la gent gran, i s'ha suggerit que la relació entre la VitD i la PTH és diferent en les persones d'edat avançada en comparació amb la gent jove, de manera que per a una mateixa 25-OH-D3 les persones amb major edat

tindrien una PTHi més elevada. D'acord amb altres estudis, vam observar una correlació negativa entre la 25-OH-D3 i la PTHi ^{4,13}. En el nostre estudi el 14,8% dels pacients tenien una PTHi elevada després d'haver descartat causes d'hiperparatiroidisme diferents al dèficit de VitD. Dins d'aquest grup, el 87,5% presentaven un dèficit de VitD i el 12,5% restant una VitD insuficient.

Vam observar un increment de la PTHi amb l'edat, independentment de la 25-OH-D3 i del sexe, dades consistents amb les publicades a altres estudis ^{13,26}. Una hipòtesi que s'ha plantejat és que la pell amb l'edat disminuïria la capacitat de sintetitzar vitamina D3, i que també a edats més avançades podria haver un estat de certa resistència a la 25-OH-D i una disminució de l'absorció intestinal de VitD, fets que contribuïrien a l'increment de la PTHi amb l'edat ¹.

També es sap que la prevalença del dèficit de VitD augmenta en la població d'edat avançada, amb diversos factors implicats tals com una menor exposició solar i una menor ingesta de vitamina D ²⁷. En el nostre estudi, a diferència d'altres, la 25-OH-D3 no s'ha correlacionat amb l'edat ^{13,27}, possiblement per l'edat més elevada dels nostres pacients. El que sí hem observat és que els pacients amb una PTHi augmentada eren significativament més grans i realitzaven una menor exposició solar. Tanmateix, el compliment de les IDR per VitD disminuïa amb l'edat, essent nul en el grup de pacients majors de 70 anys. No vam trobar diferències de gènere.

VitD, PTHi i DM2

Nombrosos estudis han trobat una correlació entre la VitD i la DM2 ²⁹. Hi ha evidències que la 1,25(OH)₂D regula la funció de la cèl·lula β a través de diferents mecanismes, com la regulació de la secreció d'insulina a través de la modulació de les concentracions intracel·lulars de calci, incrementant la resistència de la cèl·lula β a l'apoptosi o inclús regulant el creixement i la diferenciació de la cèl·lula β ^{3, 17-21}. En el nostre estudi però, la 25-OH-D3 no es va correlacionar amb la HbA1c.

L'hiperparatiroidisme resultant del dèficit de VitD també s'ha associat a intolerància a la glucosa i a complicacions cardiovasculars ³. Al comparar els pacients que tenien una PTHi elevada amb aquells que tenien una PTHi normal, no es van objectivar diferències pel que fa al control glicèmic, prenent com a variable de referència la HbA1c.

VitD i Obesitat

La obesitat és un dels principals factors de risc per la DM2. És interessant que la obesitat sovint s'ha relacionat amb el dèficit de VitD, essent dues entitats d'elevada prevalença arreu del món ¹⁹. La massa grassa es correlaciona negativament amb la

25-OH-D3 i positivament amb la PTHi, molt probablement per la gran capacitat que té el teixit adipós d'emmagatzemar VitD, fent-la metabòlicament inactiva. S'ha postulat que el dèficit de VitD i el conseqüent augment de la PTH podria incrementar el contingut de calci intracel·lular als adipòcits, estimulants així la lipogènesi i predisposant al posterior guany ponderal. També hi ha polimorfismes del RVD que s'han associat amb l'obesitat, i la VitD per si mateixa pot participar en la diferenciació i el metabolisme de l'adipòcit ³. A les darreres guies de pràctica clínica sobre VitD publicades per la Endocrine Society ¹, es suggereix que els requeriments de VitD en pacients obesos podrien duplicar o inclús triplicar els de la resta d'individus del mateix grup d'edat.

En el present estudi el 51,4% dels pacients eren obesos. La 25-OH-D3 no es va correlacionar amb l'IMC, a diferència dels resultats trobats a altres estudis ^{14,30,31}. Sí vam observar diferències en el percentatge de pacients amb dèficit de VitD entre el grup d'obesos al comparar-lo amb el de no obesos (48% vs 28%), malgrat que no es va assolir la significació estadística. Els pacients obesos realitzaven una ingesta més elevada de VitD, probablement en relació a una possible ingesta calòrica total més elevada, malgrat que no disposem d'aquesta darrera dada.

CONCLUSIONS

Els resultats del nostre estudi indiquen que els nostres pacients amb DM2 presenten una elevada prevalença d'hipovitaminosi D, major que la població general, i que la gran majoria no compleix amb les IDR per vitamina D. Pensem que en els pacients amb DM2 caldria incentivar un major consum d'aliments rics en vitamina D i assegurar un mínim de 60 minuts al dia d'exposició solar durant els mesos d'hivern.

Caldria valorar si les IDR actuals per VitD són adequades pels pacients diabètics i els obesos, i la necessitat de prescriure suplementes orals de VitD, especialment en els individus majors de 60 anys.

BIBLIOGRAFIA

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
2. DeLegge M, Mattox T, Mueller C, Worthington, P. Bases de la nutrición y del metabolismo. Unidad 1. Core currículum en apoyo nutricional, una aproximación basada en casos clínicos paciente adulto. ASPEN. Editor: Michelle M. Madrid 2009.142-3.
3. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Feb;38(1):179-206.
4. Rodríguez M, Beltrán de Miguel B, Cuadrado C, Moreiras O. Análisis comparativo del estado nutricional de vitamina D y de los hábitos de exposición solar de las participantes españolas (adolescentes y de edad avanzada) del Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp.* 2011;26(3):609-613.
5. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jan 15;105(2):668-73.
6. Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ.* 2008 Jun 14;336(7657):1318-9.
7. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):471-8.
8. Bescós R, Rodríguez FA. Low levels of vitamin D in professional basketball players after wintertime: relationship with dietary intake of vitamin D and calcium. *Nutr. Hosp.* 2011; 26(5):945-951.
9. Farran A, et al. Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica CESNID-UB. Tablas de composición de alimentos. Edicions de la Universitat de Barcelona, 2002.
10. Aloia JF. Clinical Review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):2987-96.
11. Vanoirbeek E, Krishnan A, Eelen G, Verlinden L, Bouillon R, Feldman D, Verstuyf A. The anti-cancer and anti-inflammatory actions of 1,25(OH)₂D₃. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;25(4):593-604.

12. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem.* 2008 Jun;41(9):676-80.
13. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Mar;65(3):321-8.
14. Lorenzo J, Boente R, Sas Fojón M. Vitamin D deficiency and obesity. *Endocrinol Nutr.* 2012 Jun;59(6):401-402.
15. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008 Dec 1;102(11):1540-4.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1153-8.
17. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes care* 2004;27(12):2813–8.
18. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005;28(5):1228–30.
19. Ou HY, Karnchanasorn R, Lee LZ, Chiu KC. Interaction of BMI with vitamin D and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest.* 2011 Nov;41(11):1195-201.
20. Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):820–5.
21. Hoenderop JG, Dardenne O, Van Abel M, et al. Modulation of renal Ca²⁺ transport protein genes by dietary Ca²⁺ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase knockout mice. *FASEB J* 2002;16(11):1398–406.
22. Rhodes CJ, Alarcon C. What beta-cell defect could lead to hyperproinsulinemia in NIDDM? Some clues from recent advances made in understanding the proinsulin-processing mechanism. *Diabetes* 1994;43(4):511–7.
23. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2006;29(3):722–4.
24. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(9):1663–8.

25. FESNAD. Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la Población Española, 2010. *Act Diet* 2010;14(4):196-197.
26. Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Age but not gender modulates the relationship between PTH and vitamin D. *Bone*. 2010 Aug;47(2):408-12.
27. Cutillas-Marco E, Fuertes-Prosper A, Grant WB, Morales-Suárez-Varela M. Vitamin D deficiency in South Europe: effect of smoking and aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012 Jun;28(3):159-61.
28. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco Mdel V, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria, Canary Islands (Spain). *Endocrinol Nutr*. 2011 Jun-Jul;58(6):267-73.
29. González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, Almaraz MC, Oliveira G, Soriguer F. Vitamin D and incidence of diabetes: A prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2012 Aug;31(4):571-3.
30. Herranz Antolín S, García Martínez Mdel C, Alvarez De Frutos V. Vitamin D deficiency in morbidly obese patients. A case-control study. *Endocrinol Nutr*. 2010 Jun-Jul;57(6):256-61.
31. Mai XM, Chen Y, Camargo CA Jr, Langhammer A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. *Am J Epidemiol*. 2012 May 15;175(10):1029-36.